

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-286902

(43)Date of publication of application : 02.11.1993

(51)Int.CI.

C07C 69/716
C07C 67/307

(21)Application number : 04-118347

(71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 10.04.1992

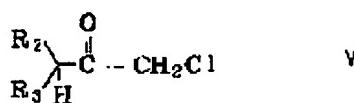
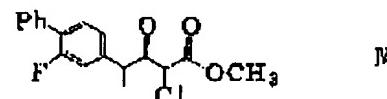
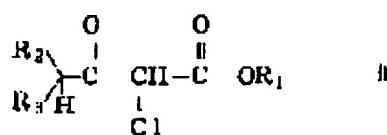
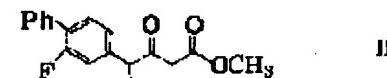
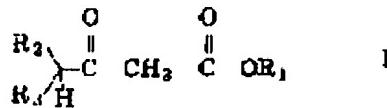
(72)Inventor : SHIMOJU TAKASHI
SHIMAKO KOZO

(54) PRODUCTION OF ALPHA-CHLORO-BETA-KETOESTER DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To readily produce the subject compound in high yield useful as a starting raw material for an important intermediate in terms of production of medicines by reacting a β -ketoester derivative with sulfonyl chloride in an inert solvent in the presence of an alcohol.

CONSTITUTION: A β -ketoester derivative of formula I [R1 is alkyl or alkenyl; R2 is H or alkyl; R3 is (halogenated) phenyl, (halogenated) naphthyl or A1-D-A2 [A1 is (halogenated) phenyl or (halogenated) phenylene; D is carbonyl or single bond]] (e.g. compound of formula II) is reacted with sulfonyl chloride in an inert solvent in the presence of an alcohol of the formula R1OH (e.g. methanol) to give an α -chloro- β -ketoester of formula III (e.g. compound of formula IV). The compound of formula III is readily converted into an α -chloroketone derivative of formula V. A thiazole derivative useful as a therapeutic agent for rheumatoid arthritis is obtained from the α -chloroketone derivative of formula V.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of

[rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

D16

process

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-286902

(43) 公開日 平成5年(1993)11月2日

(51) Int.Cl.⁵
C 07 C 69/716
67/307

識別記号
Z 9279-4H
8018-4H

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1(全10頁)

(21) 出願番号

特願平4-118347

(22) 出願日

平成4年(1992)4月10日

(71) 出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(72) 発明者 下重 季

大阪市此花区春日出中3丁目1番38号 住友製薬株式会社内

(72) 発明者 島児 孝三

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

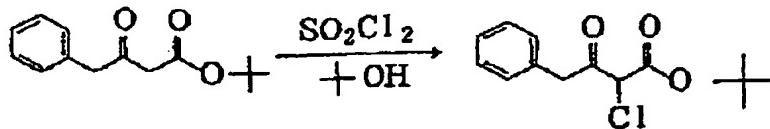
(54) 【発明の名称】 α -クロロ- β -ケトエステル誘導体の製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 医薬製造上の原料化合物となる α -クロロ- β -ケトエステル誘導体の改良された製造法を提供する。

【構成】 tert-ブチル 4-フェニル-3-オキソブ

タノエートとtert-ブタノールの塩化メチレン溶液に、塩化スルフリルの塩化メチレン溶液を滴下、反応させて、次式によりtert-ブチル 2-クロル-4-フェニル-3-オキソブタノエートを得た。



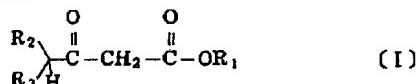
1

2

【特許請求の範囲】

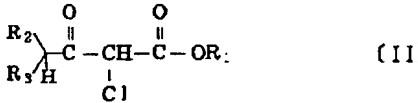
【請求項1】一般式〔I〕

【化1】



〔式中、R₁ は低級アルキル基、または低級アルケニル基を、R₂ は水素原子または低級アルキル基を、およびR₃ はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいナフチル基、または一般式 A₁-D-A₂ (式中A₁ は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を、A₂ はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニレン基を、およびD はカルボニル基、または単結合を表わす) で表わされる基を意味する。〕で示されるβ-ケトエステル誘導体と、塩化スルフルリルを不活性溶媒中で反応させることからなる一般式〔II〕

【化2】



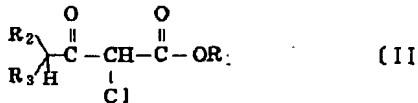
〔式中、R₁、R₂、R₃ は前記と同じ意味を有する。〕で示されるα-クロロ-β-ケトエステル誘導体の製造方法において、反応を一般式 R₁-OH [式中、R₁ は前記と同じ意味を有する。] で示されるアルコールの存在下において行なうことを特徴とする前記一般式〔II〕で示されるα-クロロ-β-ケトエステル誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はα-クロロ-β-ケトエステル誘導体の改良された製造方法に関する。さらに詳しくは、本発明は一般式〔II〕

【化3】



〔式中、R₁ は低級アルキル基、または低級アルケニル基を、R₂ は水素原子または低級アルキル基を、およびR₃ はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいナフチル基、または一般式 A₁-D-A₂ (式中A₁ は、ハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基を、A₂ はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニレン基を、およびD はカルボニル基または、単結合を表わす) で表わされる基を意味する。〕で示されるα-クロロ-β-ケトエステル誘導体の製造方法に関するものである。

【0002】前記一般式〔II〕で示されるα-クロロ-

β-ケトエステル誘導体は、常法により加水分解、脱炭酸反応を行なうことにより、医薬品製造上の重要中間体である一般式〔III〕

【化4】



〔式中、R₁ およびR₃ は前記と同じ意味を有する。〕で示されるα-クロロケトン誘導体に容易に導くことが可能である。例えば、特開昭 63-152368号公報（実施例1-6）には、α-クロロケトン誘導体から慢性関節リウマチ治療剤として有用なチアゾール誘導体の得られることが記載されている。

【0003】

【従来の技術】従来、β-ケトエステル誘導体より、対応するα-クロロ-β-ケトエステル誘導体を製造する方法としては、以下の方法が知られている。

- (a) Allihi等、ケミシエ ベリヒテ, 11 567 (1878)
- (b) L.Garanti 等、ジャーナル オブ オーガニックケミストリー, 42 1389 (1977)
- (c) H.M.Walborsky 等、ジャーナル オブ ザ アメリカン ケミカル ソサエティ, 80 187 (1958)
- (d) G.Buchi 等、ジャーナル オブ オーガニックケミストリー, 38 4348 (1973)

【0004】

【発明が解決しようとする課題】Allihi等は、不活性溶媒中、塩化スルフルリルにてβ-ケトエステル誘導体から対応するα-クロロ-β-ケトエステル誘導体を得ているが、低収率かつ、反応部位の選択性が低いため多くの

- 30 不純物を含み、工業的に有用な製造方法とは言い難い。L.Garanti 等の方法は、Allihi等の類似の方法であるが、操作が繁雑、その上収率が低い等の問題点があり、H.M.Walborsky 等の塩素による方法、あるいは、G.Buchi 等の次亜塩素酸ターシャリブチルによる方法も、操作が繁雑であったり、また必ずしも高収率とは言い難く、さらに、試剤の取り扱いの点等に問題点がある。このように、従来のα-クロロ-β-ケトエステル誘導体の製造方法は、いずれも欠点を有しており、必ずしも工業的に有用な方法とは言い難い。

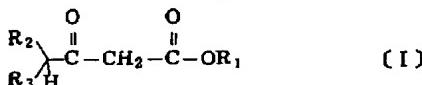
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、かかる状況下、α-クロロ-β-ケトエステル誘導体〔II〕を製造する方法について鋭意検討した結果、後記一般式〔I〕で示されるβ-ケトエステル誘導体を不活性溶媒中、アルコールの存在下、塩化スルフルリルを反応させることにより高収率でα-クロロ-β-ケトエステル誘導体〔II〕の得られることを見い出し、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち本発明は一般式〔I〕

【化5】

3



〔式中、R₁は低級アルキル基、または低級アルケニル基を、R₂は水素原子または低級アルキル基を、およびR₃はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいナフチル基、または一般式A₁-D-A₂（式中A₁は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を、A₂はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニレン基を、およびDはカルボニル基または、単結合を表わす）で表わされる基を意味する。〕で示されるβ-ケトエステル誘導体と、塩化スルフリルを不活性溶媒中で反応させることからなる前記一般式（II）で示されるα-クロロ-β-ケトエステル誘導体の製造方法において、反応を一般式

R₁OH（式中、R₁は前記と同じ意味を有する。）で示されるアルコールの存在下において行なうことを特徴とする前記一般式（II）で示されるα-クロロ-β-ケトエステル誘導体の製造方法に関する。

【0007】前記一般式（I）または（II）において、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、またはn-ヘキシルのような炭素数1-6の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基が挙げられる。低級アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、または3, 3-ジメチルアニルのような炭素数2-6の直鎖状もしくは分枝状のアルケニル基が挙げられる。

【0008】ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、または沃素原子が挙げられる。一般式R₁OHで示されるアルコールとしては、飽和または不飽和の例えばメタノール、エタノール、n-ブロバノール、イソブロバノール、n-ブタノール、tert-ブタノール、n-ペンタノール、n-ヘキサノール、ビニルアルコール、アリルアルコール、または3, 3-ジメチルアリルアルコールのような炭素数1-6の直鎖状もしくは分枝状のアルコールが挙げられる。本発明反応に用いる不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、またはキシレン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、または1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、またはイソブロビルエーテル等のエーテル類、あるいは、これらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、芳香族炭化水素あるいは、ハロゲン化炭化水素が良く、より好ましくは、ハロゲン化炭化水素類の中から選ばれる。

【0009】本発明に用いるR₁OHで示されるアルコールのR₁としては、出発原料であるβ-ケトエステル

誘導体（I）中のR₁と異なっていてもよいが、同一の基を有するアルコールを使用するのが好ましい。アルコールの使用量としては、β-ケトエステル誘導体（I）に対し、0.5~5モル用いることができるが、好ましくは、0.5~2モルの範囲で用いるのが良く、さらに好ましくは、β-ケトエステル誘導体（I）に対し、わずかに過剰に用い、かつ反応に用いられる塩化スルフリルと等モル用いるのが良い結果を与える。塩化スルフリルの使用量としては、β-ケトエステル誘導体（I）に対し、0.9~5モル用いることができるが、1~2モルの範囲内で用いるのが好ましく、さらに好ましくは、β-ケトエステル誘導体（I）に対し、わずかに過剰に用いるのが良い。

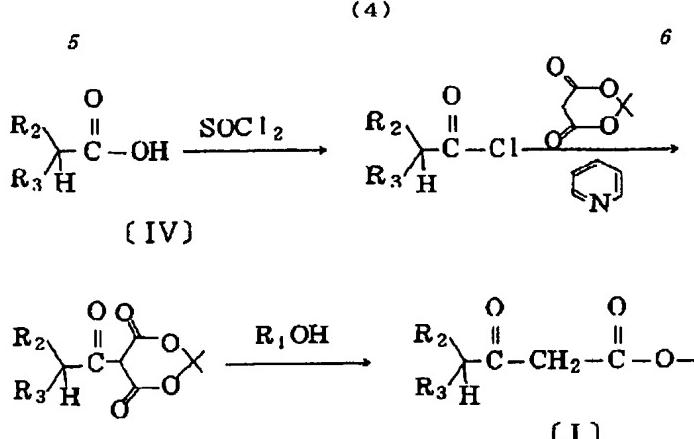
【0010】反応は、β-ケトエステル誘導体（I）とアルコールとを不活性溶媒に溶解し塩化スルフリルを滴下することにより行なわれるが、塩化スルフリルを不活性溶媒に溶解し、この中に、β-ケトエステル誘導体（I）とアルコールの溶液を滴下しても良い。滴下は、数分から10時間の範囲で行なわれるが、30分から5時間の間が好結果を与える。反応温度は、-20℃から使用する溶媒の沸点までの範囲にて行なわれるが、-10℃から30℃までの間が好ましく0℃から15℃の間がより好ましい。滴下が終了したのち、数分から10時間反応させるが、通常は、10分から1時間で反応は完結する。

【0011】反応終了後、減圧下にて溶媒を留去することにより、あるいは、水で有機層を洗浄したのち、減圧下にて溶媒を留去することにより、または、用いた塩化スルフリルに対し、0.5~10モルの重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等の粉末を加え滤過したのちに、減圧下にて溶媒を留去することにより、前記一般式（II）にて示されるα-クロロ-β-ケトエステル誘導体を得ることができる。本発明により得られるα-クロロ-β-ケトエステル誘導体は、酸の存在下に加水分解、脱炭酸反応を行なうことにより、前記一般式（III）にて示されるα-クロロケトン誘導体へ導くことができる。加水分解、脱炭酸反応は、当業者周知の方法、たとえば、シンシシス（1987），188に記載の方法により行なうことができる。本発明の出発原料である一般式（I）にて示されるβ-ケトエステル誘導体は、一般式（IV）にて示されるアリール酢酸誘導体より、たとえば、下記反応スキームに示すOsamu Yonemitsu等（ジャーナルオブオーガニックケミストリー 43 2087 (1978)）の方法により、容易に製造することができる。

【0012】

【化6】

特閏平5-286902



[式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は前記と同じ意味を有する。]

[0013]

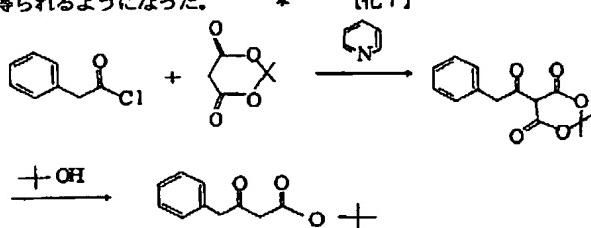
【発明の効果】本発明の方法により、医薬品の重要中間体である α -クロロケトン誘導体[III]の原料化合物として有用な α -クロロ- β -ケトエチル誘導体[II]が、容易にかつ高収率で得られるようになった。

* [0014]

【実施例】以下に参考例、実施例、および比較例をあげて本発明を具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。

参考例 1 (b)

タクエ
「タク」



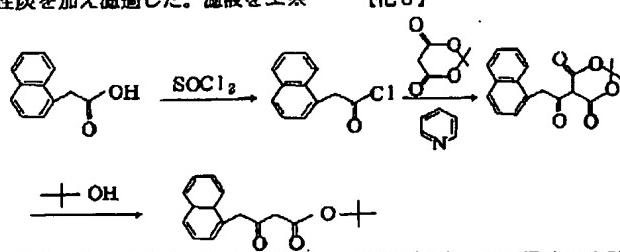
【0015】メルドラム酸37.3gをジクロロエタン200mlに溶解し、ピリジン40.94gを加え、この中に-5~5℃でフェニルアセチルクロリド20gをジクロロエタン30mlに溶解した溶液を40分かけて滴下した。ジクロロエタン20mlを加え、-5~5℃で1時間反応したのち、tert-ブタノール28.77gを10分間かけて0~10℃で滴下した。0~10℃で1時間反応したのち、7.5~8.0℃で2時間反応した。室温まで冷却したのち、5%塩酸水200ml、水200ml、5%重曹水200ml、水200mlの順に洗い、活性炭を加え滤過した。滤液をエキ

30※バボレーターにて減圧下濃縮し得られた油状物 3.3 g を
シリカゲル 1320 g と酢酸エチルを 10% 含むノルマルヘ
キサンを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、
20.7 g の森酮化合物を得た。

NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.46 (9H, s), 7.19~7.37 (5H, m), 12, 29 (S)

[0016] 参考例2 tert-ブチル

148

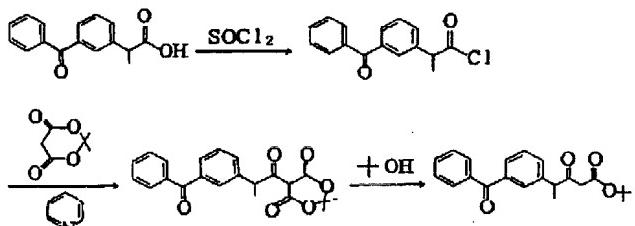


【0017】1-ナフチル酢酸20gをトルエン45ml中に加え、さらにジメチルホルムアミドを少量加えた溶液に67~73℃にて塩化チオニル14gを45分かけ

て滴下した。この温度で3時間反応させたのち、トルエンをエバボレーターにて減圧下に留去した。得られた油状物をジクロルエタン40mlに溶解し、メルドラム酸3

7

1 g をジクロロエタン 7.5 ml とビリジン 33.9 g に溶解した溶液に -10 ~ -4 °C で 3.5 分かけて滴下した。-11 ~ -6 °C で 1 時間反応し、-6 ~ 0 °C で tert-ブタノール 23.8 g を 3.0 分かけて滴下した。徐々に室温まで温度を上げ、5.5 ~ 5.8 °C で 1 時間、6.6 ~ 6.8 °C で 1 時間、7.7 ~ 7.8 °C で 1 時間 3.0 分反応したのち、2 ~ 8 °C で 5 % 塩酸水を加え分液した。5 % 炭酸カリウム水溶液 150 g、水 100 g の順に洗い、エバボレーターにて減圧下ジクロロエタンを濃縮して得られた油状物 33.7 g を *



【0019】 2-(3-ベンソイルフェニル)-1-プロピオン酸 2.0 g より、参考例 2 と同様の方法で 22.4 g の表題化合物を得た。
NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.42(9H, s), 1.47(3H, d, J=6.93Hz), 3.31(3H, dd), 4.0(1H, q, J=6.93Hz), 7.43 ~ 7.82(9H, m), 1.2.31(s)

* IR(neat) ν (cm⁻¹): 1734, 1716

【0020】 参考例 4 tert-ブチル 4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソペンタノエートの合成
【化10】



【0021】 2-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-1-プロピオン酸 2.0 g より参考例 2 と同様の方法で得られたジクロロエタン溶液をエバボレーターにより減圧下ジクロロエタンを留去すると 29.76 g の油状物が得られた。この油状物をメタノール 4.0 g に溶解し、水 1.6 g を加え析出結晶を濾過すると 23.92 g の表題化合物が得られた。

NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.43(3H, d, J=6.93Hz), 1.44(9H, s), 3.35(2H, dd), 3.95(1H, q, J=6.93Hz), 7.01 ~ 7.54(8H, m)
IR(KBr) ν (cm⁻¹): 1724, 1710

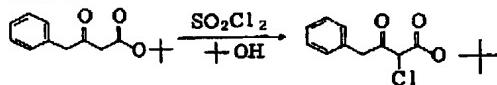
【0022】 参考例 2 と同様の方法で表 1 の化合物を合成した。
【表1】

表 1

参考例	化 合 物 名	スペクトルデータ
5	メチル 4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソペンタノエート	NMR (CDCl ₃ , δ ppm) 1.46 (3H, d, J=6.93Hz) 3.45 (2H, dd) 3.70 (3H, s) 3.96 (1H, q, J=6.93Hz) 7.02~7.56 (8H, m)
6	エチル 4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソペンタノエート	IR (KBr) ν (cm ⁻¹) : 1746, 1716 NMR (CDCl ₃ , δ ppm) 1.21~1.31 (3H, m) 1.47 (3H, d, J=6.93Hz) 3.43 (2H, dd) 3.97 (1H, q, J=6.93Hz) 4.11~4.24 (1H, m) 7.06~7.55 (8H, m) 12.23 (s)
7	イソプロピル 4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソペンタノエート	IR (KBr) ν (cm ⁻¹) : 1726, 1710 NMR (CDCl ₃ , δ ppm) 1.22 (3H, d, J=6.27Hz) 1.24 (3H, d, J=6.27Hz) 1.46 (3H, d, J=6.93Hz) 3.40 (2H, dd) 3.96 (1H, q, J=6.93Hz) 4.97~5.10 (1H, septet, J=6.27Hz) 7.01~7.55 (8H, m) 12.31 (s)

【0023】実施例1 tert-ブチル 2-クロロ-4-フェニル-3-オキソブタノエートの合成

【化11】



【0024】参考例1で得られたtert-ブチル 4-フェニル-3-オキソブタノエート2.34gとtert-ブタノール0.81gとを7mlの塩化メチレンに溶解し、0~10°Cにて塩化スルフリル1.48gを塩化メチレン1.5mlにと

かした溶液を50分かけて滴下した。0~10°Cで50分反応させ、重曹500mgを加え1時間0~10°Cを保ったのち、濾過した。塩化メチレンにて洗浄したのち、エバボレーターにて溶媒を留去し、2.72gの微黄色油状物を得た。この油状物をシリカゲル150gと、酢酸エチルエステルを5%含むn-ヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、2.03gの表題化合物を得た。収率75.6%。

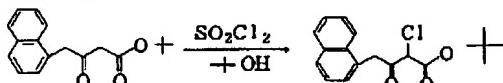
NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.48 (9H, s), 4.01 (2H, dd), 4.79 (1H, s), 7.20~7.38 (5H, m), 12.51 (S)

11

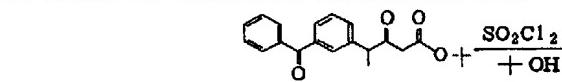
IR(neat) ν (cm⁻¹): 1750, 1734

【0025】実施例2 tert-ブチル 2-クロロ-4-(1-ナフチル)-3-オキソブタの合成

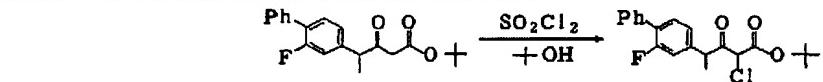
【化12】



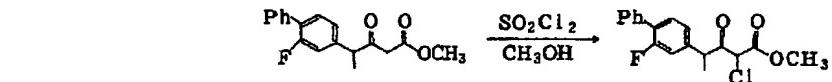
【0026】参考例2で得られたtert-ブチル 4-(1-ナフチル)-3-オキソブタノエート 2.84 g とtert-ブタノール 0.81 g を塩化メチレン 7 ml に溶解し、0~10°Cにて、塩化スルフリル 1.48 g を塩化メチレン 1.5 ml にとかした溶液を 5 分かけて滴下した。0~10°Cで1時間反応させ、水 1.0 ml を加えたのち、分液した。塩化メチレン 5 ml で抽出し、有機層を合わせ、硫酸*



【0028】参考例3で得られたtert-ブチル 4-(3-ベンゾイルフェニル)-3-オキソベントノエート 3.52 g より実施例2と同様な方法にて反応し、3.999 g の微黄色油状物が得られた。この油状物 3 g をシリカゲル 150 g と酢酸エチルエステルを 5 % 含むn-ヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 2.387 g を得た。収率 82.2%。

NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.42(9H, d), 1.50(3H, d, J=6.93), 4.※

【0030】参考例4で得られたtert-ブチル 4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソベントノエート 3.42 g より、実施例1と同様な方法にて反応し、3.851 g の微黄色油状物を得た。この油状物をシリカゲル 200 g と、酢酸エチルを 5 % 含むn-ヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 3.320 g を得た。収率 88.1%。



【0032】参考例5で得られたメチル 4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソベントノエート 2.6 g を塩化メチレン 8 ml に溶解し、メタノール 277 mg を加え、この中に室温で塩化スルフリル 1.40 g を塩化メチレン 2.6 ml に溶解した溶液を加えた。室温で 30 分反応し、エバボレーターにて減圧下溶媒を留去して、微黄色油状物 3.24 g を得た。この油状物を、シリカゲル 200 g と酢酸エチルを 10 % 含むn-ヘキサンを用い、カラムクロマトグラフィーにて精製して 2.756 g の表題

*マグネシウムにて乾燥後、エバボレーターにて溶媒を留去すると、3.476 g の微黄色油状物が得られた。この油状物 2.5 g をシリカゲル 150 g と、酢酸エチルエステルを 5 % 含むn-ヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、1.686 g の表題化合物を得た。収率 3.5%。

NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.44(9H, s), 4.46(2H, dd), 4.81(1H, s), 7.38~7.56(4H, m), 7.82~7.90(3H, m)IR(KBr) ν (cm⁻¹): 1760, 1730

10 【0027】実施例3 tert-ブチル 2-クロロ-4-(3-ベンゾイルフェニル)-3-オキソベントノエートの合成

【化13】

※29~4.51(1H, m), 4.78(1H, d), 7.43~7.83(9H, m), 12.78(S)

20 IR(neat) ν (cm⁻¹): 1756, 1728

【0029】実施例4 tert-ブチル 2-クロロ-4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソベントノエート

【化14】

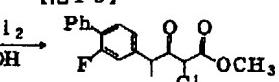
★NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.43(9H, d), 1.49(3H, d, J=6.93Hz),

30 4.22~4.37(1H, m), 4.81(1H, d), 7.04~7.55(8H, m)

IR(neat) ν (cm⁻¹): 1761, 1733

【0031】実施例5 メチル 2-クロロ-4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソベントノエート

【化15】

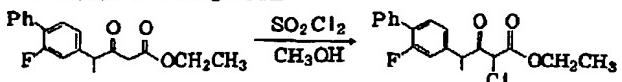


化合物を得た。収率 95.1%。

40 NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.51(3H, t, J=6.93Hz), 3.70~3.85(3H, m), 4.24~4.42(1H, m), 4.91(1H, d), 7.04~7.55(8H, m)

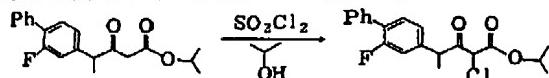
【0033】実施例6 エチル 2-クロロ-4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソベントノエート

【化16】



13

【0034】参考例6で得られたエチル 4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソペンタノエート4gを塩化メチレン12mlに溶解し、メタノール408mgを加えた。この中に0~5℃にて塩化スルフリル1.80gを塩化メチレン4mlに溶解した溶液を約30分かけて加えた。0~5℃で3時間反応し、エバボレーターにて減圧下溶媒を留去して4.86gの微黄色油状物を得た。この油状物をシリカゲル310gと酢酸エチルを10%含むn-ヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製して3.911gの表題化合物を得た。収率90.1%。



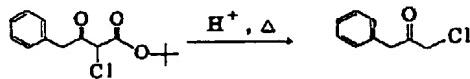
【0036】参考例7で得られたイソプロピル 4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソペンタノエート3.28gを塩化メチレン7mlに溶解し、2-ブロバノール660mgを加えた。この中に0~5℃にて塩化スルフリル1.48gを塩化メチレン1.5mlに溶解した溶液を約1時間かけて加えた。0~5℃にて1時間反応し、エバボレーターにて減圧下溶媒を留去して3.95gの微黄色油状物を得た。この油状物2.5gをシリカゲル200gと酢酸エチルを5%含むn-ヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製して1.88gの表題化合物を得た。収率82.1%。

NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.13 ~ 1.36(6H, m), 1.48 ~ 1.53(3H, d), 4.23 ~ 4.51(1H, m), 4.86(1H, d), 4.93 ~ 5.15(1H, m), 7.05 ~ 7.55(8H, m), 12.76(S)

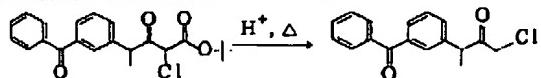
IR(neat) ν (cm⁻¹): 1761, 1734

【0037】参考例8 1-クロロ-3-フェニル-2-ブロバノンの合成

【化18】



【0038】実施例1で得られたtert-ブチル 2-クロロ-4-フェニル-3-オキソブタノエート2gをトルエン12mlに溶解し、メタンスルホン酸3.6mgを加え、70~80℃にて2時間30分反応した。室温まで※



【0042】実施例3で得られたtert-ブチル 2-クロロ-1-(3-ベンゾイルフェニル)-3-オキソペンタノエート2.026gを実施例8の方法に従い反応し、さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、1.441gの表題化合物を得た。収率96.0%。

NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.49(3H, d, J=6.93Hz), 4.09(2H, d), 4.16(1H, q, J=6.093Hz), 7.44 ~ 7.82(9H, m)

【0043】参考例11 1-クロロ-3-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-2-ブタノン

【化21】

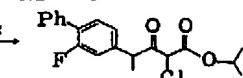
*製して3.911gの表題化合物を得た。収率90.1%。

NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.20 ~ 1.38(3H, m), 1.51(3H, t, J=6.93Hz), 4.04 ~ 4.27(2H, m), 4.08 ~ 4.38(1H, m), 4.89(1H, d), 7.04 ~ 7.55(8H, m), 12.68(S)

IR(neat) ν (cm⁻¹): 1762, 1740

【0035】実施例7 イソプロピル 2-クロロ-4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソペンタノエート

【化17】



※冷却し、水10mlを加え、分液し、さらに、水10mlにて3回洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、エバボレーターにてトルエンを留去すると微黄色油状物が1.305g得られた。この油状物をシリカゲル80gと酢酸エチルエステルを10%含むn-ヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物1.191gを得た。収率95.4%。

20 NMR(CDCl₃, δ ppm): 3.89(2H, s), 4.12(2H, s), 7.21 ~ 7.40(5H, m)

【0039】参考例9 1-クロロ-3-(1-ナフチル)-2-ブロバノンの合成

【化19】

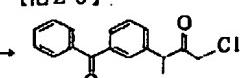


【0040】実施例2で得られたtert-ブチル 2-クロロ-3-(1-ナフチル)-3-オキソブタノエート1.673gを実施例8の方法に従い反応させ、さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して1.145gの表題化合物を得た。収率99.4%。

NMR(CDCl₃, δ ppm): 4.09(2H, s), 4.33(2H, s), 7.41 ~ 7.91(7H, m)

【0041】参考例10 1-クロロ-3-(ベンゾイルフェニル)-2-ブタノンの合成

【化20】



【0044】実施例4で得られたtert-ブチル 2-クロロ-4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソペンタノエート3.051gを実施例8の方法に従い反応し、さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して2.041gの表題化合物を得た。収率91.1%。

50 NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.48(3H, d, J=6.93Hz), 4.07(1H, q, J

15

=6.93Hz), 4.10(2H, d), 7.03~7.55(8H, m)

【0045】比較例1 tert-ブチル 2-クロロ-4-フェニル-3-オキソブタノエートの合成

参考例1で得られたtert-ブチル 4-フェニル-3-オキソブタノエート2.34gを塩化メチレン7mlに溶解し、塩化スルフリル1.48gを塩化メチレン1.5mlに溶解した溶液を0~5℃にて1時間かけて加えた。0~5℃にて1時間反応したのち、重曹500mgを加え、1時間反応させて濾過した。溶媒をエバポレーターにて減圧下に留去すると2.538gの微黄色油状物が得られた。この油状物をシリカゲル150gと酢酸エチルを5%含むn-ヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、1.902gの表題化合物を得た。収率70.8%。

【0046】比較例2 tert-ブチル 2-クロロ-4-(1-ナフチル)-3-オキソブタノエートの合成
(アルコールを添加しない場合)

参考例2で得られたtert-ブチル 4-(1-ナフチル)-3-オキソブタノエート2.84gを塩化メチレンに溶解し、塩化スルフリル1.48gを塩化メチレン1.5mlに溶解した溶液を0~5℃にて1時間かけて加えた。0~5℃にて7時間反応したのち、水10mlを加え分液した。硫酸マグネシウムで乾燥したのち、エバポレーターにて減圧下に溶媒を留去すると3.254gの微黄色油状物が得られた。この油状物2.5gをシリカゲル150gと酢酸エチルを5%含むn-ヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、1.515gの表題化合物を得

10

16

た。収率61.9%。

【0047】比較例3 tert-ブチル 2-クロロ-4-(3-ベンゾイルフェニル)-3-オキソベンタノエートの合成(アルコールを添加しない場合)

参考例3で得られたtert-ブチル 4-(3-ベンゾイルフェニル)-3-オキソベンタノエート3.52gを比較例2と同様な方法にて反応し、微黄色油状物4.024gを得た。この油状物3.0gをシリカゲル200gと、酢酸エチルを5%含むn-ヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物1.953gを得た。収率67.7%。

【0048】比較例4 tert-ブチル 2-クロロ-4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソベンタノエートの合成(アルコールを添加しない場合)

参考例4で得られたtert-ブチル 4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソベンタノエート10gより、比較例2と同様な方法にて反応し、微黄色油状物11.17gを得た。この油状物10.17gをシリカゲル500gと酢酸エチル5.5%を含むn-ヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、5.30gの表題化合物を得た。収率48.1%。本願発明による実施例の収率と、アルコールを添加しない比較例の収率は表2の通りである。その結果は、アルコール存在下の本願発明が優れていることを示している。

【0049】

【表2】

(10)

特開平5-286902

17

18

表 2

化 合 物 名	収 率 (%)	
tert - ブチル 2-クロロ-4-フェニル-3-オキソブタノエート	実施例 1 75.6	比較例 1 70.8
tert - ブチル 2-クロロ-4-(1-ナフチル)-3-オキソブタノエート	実施例 2 78.5	比較例 2 61.9
tert - ブチル 2-クロロ-4-(3-ベンゾイルフェニル)-3-オキソペンタノエート	実施例 3 82.2	比較例 3 67.7
tert - ブチル 2-クロロ-4-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)-3-オキソペンタノエート	実施例 4 88.1	比較例 4 48.1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.